

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 4005 190 A 1

51 Int. Cl. 5:
A61K 37/02

21 Aktenzeichen: P 40 05 190.0
22 Anmeldetag: 19. 2. 90
43 Offenlegungstag: 23. 8. 90

GB 222 8198

DE 4005 190 A 1

30 Unionspriorität: 32 33 31
20.02.89 GB 03804/89

71 Anmelder:
Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

72 Erfinder:
Posanski, Ulrich, Dr., 7800 Freiburg, DE

54 Neue cyclosporinhaltige galenische Formen

Es werden pharmazeutische Zusammensetzungen beschrieben, die ein Cyclosporin als Wirkstoff, ein Fettsäuretriglycerid, einen Glycerin-fettsäure-partialester oder einen vollständigen oder partiellen Ester von Propylenglykol oder Sorbit und ein Tensid mit einem HLB-Wert von mindestens 10 enthalten.

DE 4005 190 A 1

Bitte Eingabe

DE4005190

Ihre Frage

DE 4005190

Familienmitglieder

CC PUBDAT KD DOC.NO. CC PR.DAT AKP YY PR. NO.

DE 900823 A1 ✓ 4005190 DE 900219 AA 90 4005190

FR 900824 A1 ✓ 2643262 GB 890220 PA 89 8903804

GB 890405 A0 8903804

GB 900411 A0 9003616

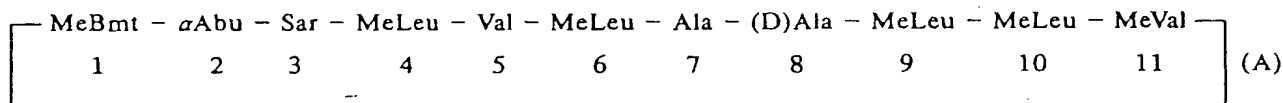
GB 900822 A1 ✓ 2228198

JP 901016 A2 2255623

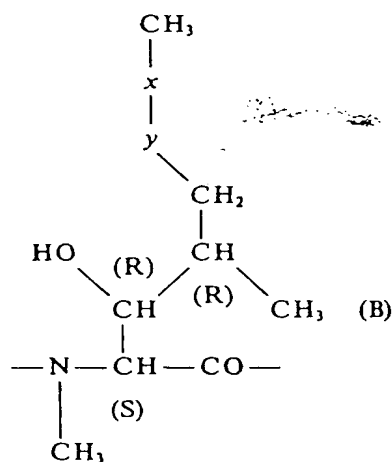
Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue galenische Formulierungen mit einem Gehalt an Cyclosporin als Wirkstoff.

Die Cyclosporine umfassen eine Klasse strukturmäßig charakteristischen, cyclischen, poly-N-methylierten Endecapeptiden, die üblicherweise eine pharmakologische, insbesondere eine immunosuppressive entzündungshemmende und/oder antiparasitäre Wirkung besitzen. Von den Cyclosporinen wurde als erstes der natürlich vorkommende Pilzmetabolit Ciclosporin oder Cyclosporin isoliert, das auch als Cyclosporin A bekannt und unter der Warenbezeichnung SANDIMMUN® oder SANDIMMUNE® im Handel erhältlich ist. Bei Ciclosporin handelt es sich um das Cyclosporin der Formel A



in der -MeBmt- den N-Methyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-methyl-(L)-threonyl-Rest der Formel B bedeutet



in der -x-y- die Bedeutung $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans) hat.

Als Stammverbindung der Klasse hat Ciclosporin bisher die meiste Beachtung gefunden. Die primären klinischen Untersuchungen an Ciclosporin befaßten sich mit der immunosuppressiven Wirkung, insbesondere in bezug zu seiner Anwendung bei Empfängern von Organtransplantaten, z. B. von Herz-, Lungen-, kombinierten Herz-Lungen-, Leber-, Nieren-, Pankreas-, Knochenmark-, Haut- und Hornhaut-Transplantaten und insbesondere von allogenen Organtransplantaten. Auf diesem Gebiet hat Ciclosporin beträchtlichen Erfolg und Anerkennung erreicht.

Gleichzeitig erfolgte eine intensive Anwendung von Ciclosporin auf verschiedene Autoimmunerkrankungen und entzündliche Zustände, insbesondere entzündliche Zustände mit einer Ätiologie unter Einschluß einer autoimmunen Komponente, wie Arthritis, (wie z. B. rheumatoide Arthritis, progressive Arthritis chronica und Arthritis deformans) und rheumatische Erkrankungen. In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte und Ergebnisse über in vitro-Versuche, Tierversuchsmodelle und klinische Untersuchungen. Zu den speziellen Autoimmunerkrankungen, für die eine Therapie mit Cyclosporin vorgeschlagen oder angewandt worden ist, gehören autoimmune hämatologische Störungen (einschließlich beispielsweise hämolytische Anaemie, aplastische Anaemie, reine Erythrozytenanaemie und idiopathische Thrombozytopenie), systemischer Lupus erythematosus, Polychondritis, Sklerodoma, Wegener-Granulamatose, Dermatomyositis, chronische aktive Hepatitis, schwere Myasthenie, Psoriasis, Steven-Johnson-Syndrom, idiopathische Sprue, autoimmune entzündliche Darmerkrankungen (einschließlich beispielsweise ulcerative Kolitis und Crohn-Krankheit), endokrine Ophthalmopathie, Graves-Krankheit, Sarkoidose, multiple Sklerose, primäre Gallenzirrhose, juveniler Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (anterior und posterior), Keratokonjunktivitis sicca und Frühlingskeratokonjunktivitis, interstielle Lungenfibrose, psoriatische Arthritis und Glomerulonephritis (mit und ohne nephrotisches Syndrom, einschließlich beispielsweise idiopathisches nephrotisches Syndrom oder Nephropathie mit minimaler Veränderung).

Weitere Untersuchungsbereiche mit potentieller Anwendbarkeit sind als antiparasitäres, insbesondere antiprotozoelles Mittel, wobei als mögliche Anwendungsgebiete die Behandlung von Malaria, Kokzidiomykose und Schistosomiasis vorgeschlagen wurden und neuerdings auch die Verwendung bei der Krebstherapie, z. B. als Mittel zur Reversion oder Aufhebung der Resistenz gegen anderweitige antineoplastische oder zytostatische Therapien.

Seit der ursprünglichen Entdeckung von Ciclosporin wurde eine Vielzahl von natürlich auftretenden Cyclosporinen isoliert und identifiziert, und zahlreiche weitere nicht-natürliche Cyclosporine wurden durch total- oder halbsynthetische Verfahren oder durch Anwendung von modifizierten Züchtungstechniken hergestellt. Die

Klasse der Cyclosporine ist nunmehr sehr umfangreich und umfaßt beispielsweise die natürlich auftretenden Cyclosporine A bis Z (vgl. Traber et al. 1, *Helv. Chim. Acta*, Bd. 60 (1977), Seiten 1247 bis 1255; Traber et al. 2, *Helv. Chim. Acta*, Bd. 65, Nr. 162 (1982), Seiten 1655 bis 1667; Kobel et al., *Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology*, Bd. 14 (1982), Seiten 273—240 (1982); und von Wartburg et al., *Progress in Allergy*, Bd. 38 (1986), Seiten 28—45, sowie verschiedene nicht-natürliche Cyclosporin-Derivate und künstliche oder synthetische Cyclosporine unter Einschuß der sogenannten Dihydro-cyclosporine (bei denen der Rest -x-y- des -Me-Bmt-Restes (vorstehende Formel B) unter Bildung von -x-y- = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ gesättigt ist); derivatisierte Cyclosporine, bei denen beispielsweise ein weiterer Substituent am α -Kohlenstoffatom des Sarcosylrestes in der 3-Stellung des Cyclosporinmoleküls eingeführt ist); Cyclosporine, bei denen der -MeBmt-Rest in isomerer Form vorhanden ist (bei denen beispielsweise die Konfiguration an den Positionen 6' und 7' des MeBmt-Restes cis anstelle von trans ist); und Cyclosporine, bei denen abweichende Aminosäuren an speziellen Positionen innerhalb der Peptidsequenz eingeführt sind, wobei beispielsweise das von R. Wenger entwickelte Totalsyntheseverfahren zur Herstellung von Cyclosporinen angewandt wird (vgl. z. B. Traber 1, Traber 2 und Kobel a. a. O.; US-PSen 41 08 985, 42 10 581 und 42 20 641, Europäische Patentveröffentlichungen 00 34 567, 00 56 782 und 02 96 122; Internationale Patentveröffentlichung WO 86/02080; Wenger 1, *Transp. Proc.*, Bd. 15; Suppl. 1 (1983), Seite 2230; Wenger 2, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Bd. 24 (1985), S. 77 und Wenger 3, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Bd. 50 (1986), S. 123.

Die Klasse der Cyclosporine umfaßt nunmehr beispielsweise [Thr]²-, [Val]²-, [Nva]²- und [Nva]²-[Nva]⁵-Cyclosporin (auch bekannt als Cyclosporine C, D, G bzw. M), [3'-O-Acyl-MeBmt]¹-Cyclosporin (auch bekannt als Cyclosporin A-acetat), [Dihydro-MeBmt]¹-[Val]²-Cyclosporin (auch bekannt als Dihydro-cyclosporin D), [3'-Desoxy-3'-oxo-MeBmt]¹-[Val]²- und -[Nva]²-Cyclosporin, [(D)Fluormethyl-Sar]³-Cyclosporin [(D)Ser]⁸-Cyclosporin, [MeIle]¹¹-Cyclosporin, [(D)MeVal]¹¹-Cyclosporin (auch bekannt als Cyclosporin H), [MeAla]⁶-Cyclosporin, [(D)Pro]³-Cyclosporin und dgl.

(In Übereinstimmung mit der nunmehr vereinbarten Nomenklatur für Cyclosporine erfolgt die Bezeichnung unter Bezugnahme auf die Struktur von Cyclosporin (d. h., Cyclosporin A). Dies wird durchgeführt, indem man zunächst die vorhandenen Aminosäurereste, die sich von denen in Cyclosporin unterscheiden, bezeichnet (z. B. "[D)Pro]³", um anzugeben, daß das in Frage stehende Cyclosporin einen -(D)Pro-Rest anstelle des -Sar-Restes in der 3-Stellung aufweist und dann den Ausdruck "Cyclosporin" anwendet, um zum Ausdruck zu bringen, daß die übrigen Reste mit denen von Cyclosporin identisch sind. Die einzelnen Reste werden numeriert, wobei man mit dem Rest -MeBmt-, -Dihydro-MeBmt- oder dem Äquivalent davon in Position 1 beginnt).

Sehr viele dieser zusätzlichen Cyclosporine weisen eine mit Cyclosporin vergleichbare pharmazeutische Verwertbarkeit oder eine spezifische Verwertbarkeit auf, beispielsweise eine besondere Aktivität bei der Reversion von Tumoresistenzen gegen eine cytostatische Therapie. In der Literatur finden sich zahlreiche Vorschläge für die Anwendung dieser Verbindungen als therapeutische Mittel.

Trotz des sehr wichtigen Beitrags, den Cyclosporin insbesondere auf dem Gebiet der Organtransplantation und der Therapie von Autoimmunerkrankungen geleistet hat, treten Schwierigkeiten bei der Bereitstellung wirksamerer und zweckmäßiger Mittel zur Verabreichung auf. Ferner stellen die Berichte über das Auftreten von unerwünschten Nebenreaktionen, insbesondere von nephrotoxischen Reaktionen, ein ernsthaftes Hindernis bei der erweiterten Anwendung dieser Verbindungen dar.

Charakteristisch für die Cyclosporine ist ihre stark hydrophobe Beschaffenheit. Vorgeschlagene flüssige Formulierungen, z. B. zur oralen Verabreichung von Cyclosporinen, basieren bisher vorwiegend auf der Verwendung von Ölen zusammen mit Lösungsmittelsystemen, die beispielsweise Ethanol und Labrafil und ähnliche Vehikel als Trägermedien enthalten. Somit setzt die handelsübliche Cyclosporin-Trinklösung Ethanol und Olivenöl als Trägermedium in Verbindung mit Labrafil als oberflächenaktivem Mittel ein; vgl. z. B. US-PS 43 88 307. Die Verwendung der Trinklösung und ähnlicher Zusammensetzungen, wie sie im Stand der Technik vorgeschlagen sind, ist jedoch von zahlreichen Schwierigkeiten begleitet.

Zunächst hat die Anwendung von Systemen auf Ölbasis die Verwendung von hohen Ethanolkonzentrationen erforderlich gemacht, um die Löslichkeit aufrechtzuerhalten. Die Verwendung von Ethanol ist naturgemäß unerwünscht, vor allem wenn eine Verabreichung an Kinder vorgesehen ist. Ferner führt eine Verdampfung des Ethanols, z. B. aus Kapseln oder aus anderen Darreichungsformen, (wenn diese beispielsweise geöffnet sind) zur Entwicklung eines Niederschlags. Werden derartige Zusammensetzungen in Form von sogenannten Weichgelatinekapseln präsentiert, macht diese spezielle Schwierigkeit die Verpackung des verkapselten Produkts in einem luftdichten Behälter, z. B. einer luftdichten Blister-Packung oder einer Aluminiumfolien-Blister-Packung oder -Behälter, erforderlich. Dies führt wiederum zu einer voluminösen Beschaffenheit des Produkts und zu einer Verteuerung der Herstellung. Die Lagereigenschaften der vorerwähnten Formulierungen sind somit bei weitem nicht ideal.

Die Verwendung derartiger Dosierungsformen ist auch durch extreme Schwankungen in der erforderlichen Dosierung für den Patienten charakterisiert. Um eine wirksame immunsuppressive Therapie zu erzielen, müssen die Cyclosporinspiegel im Blut oder im Blutserum innerhalb eines bestimmten Bereichs aufrecht erhalten werden. Dieser Bereich kann wiederum je nach dem speziellen zu behandelnden Zustand schwanken, z. B. in Abhängigkeit davon, ob die Therapie zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung oder zur Bekämpfung einer autoimmunen Erkrankung oder Zustands dient und in Abhängigkeit davon, ob gleichzeitig mit der Cyclosporintherapie eine andere immunsuppressive Therapie angewandt wird oder nicht. Die Erfahrung zeigt jedoch, daß beispielsweise bei Verwendung der verfügbaren Cyclosporin-Trinklösung, die zur Erzielung der erforderlichen Blutserumspiegel notwendigen täglichen Dosierungen von Person zu Person und auch bei der gleichen Einzelperson zu verschiedenen Zeitpunkten erheblichen Schwankungen unterliegen. Aus diesem Grund ist es erforderlich, die Blut/Blutserum-Spiegel der einer Cyclosporintherapie unterworfenen Patienten in regelmäßigen und häufigen Abständen zu überwachen, um die tägliche Dosis so einzustellen, daß Blut/Blutse-

rum-Spiegel innerhalb des erforderlichen Bereichs aufrechterhalten werden. Die Überwachung der Blut/Blutserum-Spiegel, die im allgemeinen durch RIA oder eine gleichwertige Immunoassay-Technik, z. B. unter Anwendung der Technik auf der Basis monoklonaler Antikörper, durchgeführt wird, muß bei jedem Patienten, der einer Ciclosporintherapie unterworfen wird, regelmäßig durchgeführt werden. Dies ist notwendigerweise zeitaufwendig und lästig und trägt zusätzlich zu den Gesamtkosten der Therapie bei.

Ferner weisen die unter Einsatz verfügbarer Dosierungssysteme erzielten Blut/Blutserum-Ciclosporin-Spiegel extreme Schwankungen zwischen maximalen und minimalen Spiegeln auf. Dies bedeutet, daß für jeden einzelnen Patienten die wirksamen Ciclosporin-Spiegel im Blut zwischen den Verabreichungen der einzelnen Dosen stark schwanken. Es wurde festgestellt, daß diese Schwankung in der Reaktion der Patienten in erheblichem Ausmaß auf eine Schwankung der Verfügbarkeit von natürlich auftretenden oberflächenaktiven Komponenten, z. B. Gallensäuren und Salzen davon, im Magendarmtrakt des zu behandelnden Patienten zurückzuführen sind. Bei den bisher bekannten galenischen Formulierungen für Cyclosporine ist die Anwesenheit von derartigen natürlichen oberflächenaktiven Mitteln in ausreichender Menge erforderlich, wenn eine zufriedenstellende Resorption erreicht werden soll. Jedoch läßt es sich nicht vermeiden, daß die Verfügbarkeit von derartigen oberflächenaktiven Mitteln im Magendarmtrakt von einem Patienten zum anderen und auch bei einem einzelnen Patienten in Abhängigkeit von der Zeit schwankt.

Abgesehen von derartigen Unstimmigkeiten bei der Therapie bedeutet dies auch, daß die einzelnen Patienten bei jeder Gelegenheit innerhalb eines relativ engen Zeitfensters überwacht werden müssen, um zu gewährleisten, daß beispielsweise ein maximaler Spiegel nicht versehentlich als eine starke Reaktion auf eine Dosis aufgezeichnet wird. Zu all diesen offensichtlichen praktischen Schwierigkeiten kommt das Auftreten der bereits erwähnten unerwünschten Nebenwirkungen, die bei Verwendung von verfügbaren oralen Dosierungsformen beobachtet werden.

Aus dem Stand der Technik sind verschiedene Vorschläge zur Überwindung dieser Schwierigkeiten bekannt, unter Einschluß von sowohl festen als auch flüssigen oralen Dosierungsformen. Als hauptsächliche Schwierigkeiten bleiben aber die von Natur aus gegebene Unlöslichkeit von Cyclosporinen, z. B. von Ciclosporin, in wäßrigen Medien und damit die Bereitstellung einer Dosierungsform, die Cyclosporine in für eine zweckmäßige Anwendung ausreichend hoher Konzentration enthalten können und doch die erforderlichen Kriterien in bezug auf Bioverfügbarkeit erfüllen, die also beispielsweise eine wirksame Resorption aus dem Magen- oder Darmraum und die Erzielung gleichmäßiger und geeignet hoher Blut/Blutserum-Spiegel ermöglichen.

Wie bereits erwähnt, werden derzeitige handelsübliche, orale Dosierungsformen für Ciclosporin beispielsweise in US-PS 43 88 307 offenbart und beansprucht. Die frühe Phase dieser Entwicklung wird durch die CH-Patentanmeldung Nr. 8634/78-8, die für das genannte Patent als Prioritätsdokument dient, wiedergegeben. Diese Anmeldung ist auf galenische Formulierungen abgestellt, die Ciclosporin als Wirkstoff zusammen mit einem Trägermedium mit einem Gehalt an einer oder mehrerer der folgenden Komponenten enthalten:

- i) Sesamöl;
- ii) ein nicht-ionisches Tensid, wie Tween 80, Cremophore EL, 40 oder 60 oder Lecithine;
- iii) ein ungeestertes, nicht-ionisches Triglycerid, z. B. Labrafil;
- iv) Gemische aus einem Lecithin (z. B. Epikuron), Bestandteilen (iii) und Ethyloleat;
- v) neutrale Öle, z. B. gesättigte C₈₋₁₂-Triglyceride, wie Miglyol 812; und
- vi) Mono- und/oder Diglyceride, wie Glycerinmonooleat, Glycerinmonostearat und Glycerindistearat.

Im Text und in den Beispielen wird (i) zur alleinigen Verwendung für die orale und parenterale Verabreichung beschrieben; werden (ii) zur Verwendung in Kombination mit Ethanol für die orale oder parenterale Verabreichung und in Kombination mit den Komponenten (v) für die parenterale Anwendung beschrieben; werden (iii) zur alleinigen Verwendung und in Verbindung mit einem pflanzlichen Öl und zusätzlich mit Ethanol für die orale oder parenterale Verabreichung beschrieben; wird (iv) hinsichtlich der definierten Kombination mit möglichen weiteren Additiven, z. B. Konservierungsmitteln, für die orale Verabreichung beschrieben; werden (v) zur Verwendung in Kombination mit Lösungsmitteln, wie Ethanol, Benzoesäurebenzylester, 1,2-Butylenglykol-1-methylether und die Komponenten (iii) (Labrafil) sowie in Kombination mit den vorstehend erwähnten Komponenten (ii) insbesondere für die parenterale Verabreichung beschrieben; und werden (vi) zur alleinigen Verwendung oder in Kombination mit Verdickungsmitteln, wie Aerosil oder Cellulose für die orale Verabreichung in verkapselter oder pelletesierter Form beschrieben. Es wird kein spezieller Vorschlag zur Kombination der Komponenten (vi) (Mono-/Diglyceride) mit irgendwelchen anderen Komponenten (i) bis (vi) oder umgekehrt gemacht.

In der Patentanmeldung, aus der die US-PS 43 88 307 entstanden ist, ist der Schwerpunkt der in der vorstehenden CH-Anmeldung dargelegten Entwicklung auf Zusammensetzungen mit einem Gehalt an Cyclosporinen als Wirkstoff zusammen mit einem Trägermedium mit einem Gehalt an einer oder mehreren der Komponenten (iii) (Labrafil und dgl.), (v) (neutrale Öle und (vi) (Mono-/Diglyceride, insbesondere Stearinsäure- oder Ölsäure-mono-/diglyceride, insbesondere Glycerinmonooleat) gerichtet. In bezug auf orale Dosierungsformen wird die Verwendung von Colösungsmitteln, Ethanol und pflanzlichen Ölen, wie Olivenöl und Maisöl, bevorzugt. Für die Komponenten (v) wird speziell angegeben, daß sie in bezug auf parenterale Dosierungsformen bevorzugt sind. Für die Komponenten (vi) wird die Verwendung mit Lecithinen, gegebenenfalls mit anderen Komponenten (iii) in oral verabreichten wäßrigen oder wäßrig/ethanolischen Emulsionen vorgeschlagen.

BE-PS 895 724, die hauptsächlich auf die Verwendung von [Dihydro-MeBmt]¹-[Val]²-Ciclosporin (oder Dihydro-cyclosporin D) bei der Behandlung von multipler Sklerose abgestellt ist, beschreibt auch zwei orale Formulierungen, die sich zur Verabreichung dieser speziellen Verbindung eignen. Beide beruhen auf handelsüblicher Ciclosporin (Sandimmun®)-Trinklösung unter Anpassung an die Erfordernisse des speziellen Ciclosporin-Wirk-

stoffs. Die erste Formulierung umfaßt 5 bis 10% [Dihydro-McBmt]¹-[Val]²-Ciclosporin, 10 bis 12% Ethanol, 30 bis 40% Maisine, etwa 4% Cremophore und 51 bis 30% Labrafil (d. h. ad 100%). Dies entspricht der Zusammensetzung der Sandimmun®-Trinklösung, jedoch unter Ersatz der natürlichen Pflanzenölkomponte durch Maisine und unter Zugabe eines untergeordneten prozentualen Anteils des Tensids Cremophore. Maisine ist das Umesterungsprodukt von Maisöl mit Glycerin, wobei nachstehend eine genauere Zusammensetzung angegeben wird. Es enthält von Maisöl abgeleitete Triglyceride und Mono-/Diglyceride im Verhältnis von etwa 1 : 8 Gewichtsteilen (Tri-:Mono-/Diglyceride). Das Verhältnis von Cyclosporin : Tensid in der offenbarten Zusammensetzung beträgt etwa 1,0 : 0,4—0,8, und das Verhältnis von Cyclosporin : Triglyceride : Mono-/Diglyceride beträgt etwa 1,0 : 0,4—0,9 : 2,6—7,1. Es wird kein Vorschlag für eine mögliche Vermehrung der Tensidkomponente noch für irgendwelche Maßnahmen, um die Verwendung von Labrafil oder Ethanolkomponenten als Colösungsmittel zu vermeiden, gemacht.

Die zweite offenbarte Zusammensetzung enthält: 15—25% [Dihydro-McBmt]¹-[Val]²-Ciclosporin, 2—5% Ethanol, 40—60% Maisine und 10—40% Imwitor 742, ein Kokosöl-monoglycerid-Produkt mit einem Gehalt an > 45% Monoglyceriden mit zusätzlichen Di- und Triglycerid-Komponenten. Wiederum wird die Verwendung von Ethanol nicht vermieden und es wird kein Vorschlag für die Einverleibung irgendeiner Tensid-Komponente gemacht.

Die AU-Patentanmeldung Nr. 87 335122 beschreibt die Verwendung von Tensiden der Gruppe polyethoxylierte Ricinusöle, polyethoxylierte, hydrierte, Ricinusöle und polyethoxylierte Fettsäuren, die sich von Ricinusöl oder hydriertem Ricinusöl ableiten, wie Cremophore, Myrj und Nikkol HCO-60, als Lösungsvermittler zur Einverleibung von schwer löslichen pharmazeutischen Mitteln in Systeme mit kontrollierter Freisetzung, wie hydrophile Gelsysteme. Zu den erwähnten schwer löslichen Arzneistoffen gehören Cyclosporin, obgleich kein Beispiel für die Anwendung des Systems auf Cyclosporine gegeben wird. Ferner gibt es keinerlei Lehre bezüglich der Verwendung der aufgeführten Lösungsvermittler/Tenside in Verbindung mit einfachen Fettsäure-mono-, -di- oder -triglyceriden.

Erfindungsgemäß wurde nunmehr überraschenderweise festgestellt, daß pharmazeutische Zusammensetzungen mit einem Gehalt an Cyclosporinen, insbesondere Ciclosporin, als Wirkstoff, mit denen die bisher auftretenden, beispielsweise die vorstehend erörterten Schwierigkeiten bei der Dosierung behoben oder wesentlich verringert werden können, erhältlich sind, indem man Trägersysteme mit einem Gehalt an Fettsäuretriglyceriden und -mono-/diglyceriden in Kombination und in Verbindung mit einem hydrophilen Tensid verwendet. Insbesondere wurde festgestellt, daß es bei Verwendung der definierten Trägersysteme möglich ist, Zusammensetzungen auf Ölbasis zu erhalten, die keine wäßrige Emulsion darstellen und die nicht die Anwesenheit von zusätzlichen Lösungsmitteln, Colösungsmitteln oder Lösungsvermittlern, wie Ethanol oder Labrafil oder dgl., erforderlich machen, und die eine hohe Stabilität sowie verbesserte Bioverfügbarkeitseigenschaften im Vergleich zu bekannten Cyclosporin/Fettsäure-triglycerid/Lösungsmittel-Colösungsmittel-Systemen, z. B. im Vergleich mit der bekannten Sandimmun®-Trinklösung, aufweisen. Gemäß einem speziellen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen auf Ölbasis, insbesondere pharmazeutische Zusammensetzungen auf Ölbasis, bei denen es sich nicht um wäßrige Emulsionen handelt, zur Verfügung, die frei oder im wesentlichen frei von Ethanol sind.

Insbesondere wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine wirksame Cyclosporin-Dosierung bei gleichzeitiger Verstärkung der Resorptions/Bioverfügbarkeits-Spiegel und/oder verminderter Schwankung der Resorptions/Bioverfügbarkeits-Spiegel ermöglichen, und zwar sowohl in bezug auf Einzelpatienten, die eine Cyclosporintherapie erhalten als auch in bezug auf verschiedene Patienten. Insbesondere wurde überraschenderweise festgestellt, daß die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine Resorption von Cyclosporinen auf eine Art und Weise ermöglichen, die unabhängig oder wesentlich weniger abhängig von der relativen Verfügbarkeit von natürlichen oberflächenaktiven Materialien, wie Gallensäuren oder deren Salzen, im Magendarmtrakt des behandelten Patienten ist. Bei Anwendung der Lehre der vorliegenden Erfindung erhält man Cyclosporin-Dosierungsformen mit verminderter Schwankung der erzielten Cyclosporin-Blut/Blutserum-Spiegel zwischen den Dosierungen sowie zwischen verschiedenen Patienten. Die Erfindung ermöglicht somit die Verringerung der zur Erzielung einer wirksamen Therapie erforderlichen Cyclosporin-Dosierungsspiegel. Ferner ermöglicht sie eine engere Standardisierung sowie eine Optimierung der Erfordernisse für eine fortlaufende tägliche Dosierung für einzelne Patienten, die eine Cyclosporintherapie erhalten, sowie für Gruppen von Patienten, die einer entsprechenden Therapie unterzogen werden.

Durch eine engere Standardisierung der Dosierungsmengen für einzelne Patienten und der Blut/Blutserum-Spiegel-Reaktion sowie der Dosierungs- und Reaktionsparameter für Patientengruppen können die Überwachungsanforderungen vermindert werden, was die Kosten der Therapie erheblich senkt.

Durch eine Verminderung der erforderlichen Cyclosporin-Dosierung/Standardisierung von erzielten Bioverfügbarkeitseigenschaften bietet die vorliegende Erfindung auch eine Möglichkeit, das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere von nephrotoxischen Reaktionen, bei Patienten, die eine Cyclosporintherapie erhalten, zu vermindern.

Ferner weisen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine verbesserte Lagerstabilität im Vergleich zu Zusammensetzungen auf der Basis von Ethanol oder gleichwertigen Alkanolen sowie insbesondere eine bessere Eignung, beispielsweise zur Darreichung in Kapseln, wie Hart- oder Weichgelatine-kapseln, auf. Zusammensetzungen gemäß den Befunden der vorliegenden Erfindung, die frei oder im wesentlichen frei von Ethanol sind, haben den speziellen Vorteil, daß Verpackungsschwierigkeiten, wie sie beispielsweise vorstehend erörtert worden sind, z. B. in bezug auf eine Verpackung in Form von Weichgelatine-kapseln beseitigt oder wesentlich verringert werden. Gemäß ihrem breitesten Aspekt wird erfindungsgemäß folgendes bereitgestellt:

A. eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend:

- a) ein Cyclosporin als Wirkstoff in einem Trägermedium, enthaltend
- b) ein Fettsäure-triglycerid,
- c) einen Glycerin-fettsäure-partialester oder einen vollständigen oder partiellen Ester von Propylenglykol (z. B. 1,2-Propylenglykol) oder Sorbit und
- d) ein Tensid mit einem Hydrophil-Lipophil-Gleichgewicht (HLB-Wert) von mindestens 10;

mit der Maßgabe, daß, wenn die Komponenten (b) und (c) ganz oder im wesentlichen aus den einzelnen Komponenten eines Umesterungsprodukts eines pflanzlichen Öls mit Glycerin besteht, die Zusammensetzung:

- i) frei oder im wesentlichen frei von Ethanol ist; oder
- ii) Ciclosporin oder [Nva]²-Ciclosporin als Komponente (a) enthält; oder
- iii) die Komponente (a) und (d) in einem Verhältnis von 1 : mindestens 1 Gewichtsteile enthält.

Die vorstehenden Bedingungen (i) bis (iii) schließen sich gegenseitig nicht aus. Somit umfaßt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen, die einer beliebigen oder mehreren der vorstehenden Bedingungen genügen.

Der hier und in den beigefügten Patentansprüchen verwendete Ausdruck "pharmazeutische Zusammensetzung" ist so zu verstehen, daß er Zusammensetzungen definiert, deren einzelne Komponenten oder Bestandteile selbst pharmazeutisch verträglich sind, die beispielsweise bei beabsichtigter oraler Verabreichung für die orale Anwendung oder bei beabsichtigter topischer Verabreichung für die topische Anwendung verträglich sind.

Die Komponente (a) ist geeigneterweise in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Menge von etwa 2—20% und vorzugsweise von etwa 5—15%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a) bis einschließlich (d), vorhanden. Bei der Komponente (a) kann es sich um ein beliebiges, therapeutisch anwendbares Ciclosporin handeln, z. B. um die vorstehend angegebenen Produkte. Die bevorzugte Komponente (a) in den Zusammensetzungen der Erfindung ist Ciclosporin. Eine weitere bevorzugte Komponente (a) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist [Nva]²-Ciclosporin, das auch als Cyclosporin G bekannt ist.

Beispiele für geeignete Komponenten (d) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind:

d.1 Reaktionsprodukte von natürlichem oder hydriertem Ricinusöl und Ethylenoxid. Derartige Produkte lassen sich auf bekannte Weise erhalten, beispielsweise durch Umsetzung eines natürlichen oder hydrierten Ricinusöls mit Ethylenoxid, z. B. in einem Molverhältnis von etwa 1 : 35 bis etwa 1 : 60, wobei gegebenenfalls die Polyethylenglykolkomponente aus dem Produkt entfernt wird, z. B. gemäß den Verfahren in den DE-Asen 11 82 388 und 15 18 819. Besonders geeignet sind die verschiedenen Tenside, die unter der Handelsbezeichnung Cremophor erhältlich sind. Ganz besonders geeignet sind die Produkte Cremophor RH 40 mit einer Verseifungszahl von etwa 50—60, einer Säurezahl < 1, einer Jodzahl < 1, einem Wassergehalt (Fischer) < 2%, einem η_{sp}^0 -Wert von etwa 1,453—1,457 und einem HLB-Wert von etwa 14—16; Cremophor RH 60 mit einer Verseifungszahl von etwa 40—50, einer Säurezahl < 1, einer Jodzahl < 1, einem Wassergehalt (Fischer) von 4,5—5,5% und einem η_{sp}^0 -Wert von etwa 1,453—1,457 und einem HLB-Wert von etwa 15—17; und Cremophor EL mit einem Molekulargewicht (durch Dampfsmometrie) von etwa 1630, einer Verseifungszahl von etwa 65—70, einer Säurezahl von etwa 2, einer Jodzahl von etwa 28—32 und einem η_{sp}^0 -Wert von etwa 1,471. Zur Verwendung in dieser Kategorie sind ferner die verschiedenen Tenside geeignet, die unter der Handelsbezeichnung Nikkol, z. B. Nikkol HCO-40 und HCO-60, erhältlich sind. Beim Produkt Nikkol HCO-60 handelt es sich um ein Reaktionsprodukt von hydriertem Ricinusöl und Ethylenoxid mit folgenden Eigenschaften: Säurewert etwa 0,3; Verseifungszahl etwa 47,4; Hydroxylwert etwa 42,5; pH-Wert (5%) etwa 4,6; Farbe Apha = etwa 40; F. etwa 36,0°C; Gefrierpunkt etwa 32,4°C; H₂O-Gehalt (%), KF) 0,03.

d.2 Polyoxyethylen-sorbitan-fettsäureester, z. B. Mono- und Tri-lauryl-, -palmyl-, -stearyl- und -oleylester, beispielsweise die bekannten und unter der Bezeichnung Tween erhältlichen Produkte (vgl. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe", 2. revidierte und erweiterte Auflage (1981), Bd. 2, Seiten 972—975) unter Einschluß der Produkte Tween

- 20 (Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat),
- 40 (Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat),
- 60 (Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat),
- 65 (Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat),
- 85 (Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat),
- 21 (Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat),
- 81 (Polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat).

Besonders bevorzugte Produkte dieser Klasse zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind die vorstehenden Produkte Tween 40 und Tween 80.

d.3 Polyoxyethylen-fettsäureester, z. B. Polyoxyethylenstearinsäureester bekannten Typs, die unter der Handelsbezeichnung Myrj erhältlich sind (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 1, Seite 228). Ein besonders bevorzugtes Produkt dieser Klasse zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Myrj 52 mit einem η_{sp}^0 -Wert von etwa 1,1, einem F. von etwa 40—44°C, einem HLB-Wert von etwa 16,9, einer Säurezahl von etwa 0—1 und einer Verseifungszahl von etwa 25—35.

d.4 Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere und Blockcopolymere, z. B. bekannte und im Handel unter den Bezeichnungen Pluronic, Emkalyx und Poloxamer erhältliche Produkte (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 2, Seiten 720—723). Ein besonders bevorzugtes Produkt dieser Klasse zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Pluronic F68, mit einem F. von etwa 52°C und einem Molekulargewicht von etwa 6800—8975. Ein weiteres bevorzugtes Produkt dieser Klasse zur Verwendung in den erfindungsgemä-

Ben Zusammensetzungen ist das Produkt Poloxamer 188.

d.5 Dioctylsuccinat oder Di-(2-ethylhexyl)-succinat (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 1, Seite 307).

d.6 Phospholipide, insbesondere Lecithine (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 2, Seiten 559 bis 560). Zu Lecithinen, die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendbar sind, gehören insbesondere Sojabohnen-Lecithine.

d.7 Propylenglykol-mono- und -difettsäureester, wie Propylenglykol-dicaprylat (bekannt und im Handel unter der Bezeichnung Miglyol 840 erhältlich), Propylenglykol-dilaurat, Propylenglykol-hydroxystearat, Propylenglykol-isostearat, Propylenglykol-laurat, Propylenglykol-ricinoleat, Propylenglykol-stearat und dgl. (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 2, Seiten 760 ff.).

d.8 Natriumlaurylsulfat.

Das Verhältnis der Komponenten (a) : (d) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen liegt geeigneterweise in der Größenordnung von 1 : 1 bis 25 Gewichtsteile, insbesondere von 1 : 1,25 bis 20 Gewichtsteile und ganz besonders bevorzugt von 1 : 1,5 bis 8 oder 10 Gewichtsteile, z. B. 1 : 2 bis 5 Gewichtsteile. Insbesondere beträgt das Verhältnis der Komponenten (a) : (d) 1 : mindestens 2 Gewichtsteile. Die Komponente (a) ist somit geeigneterweise in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Menge von beispielsweise etwa 20—50% und vorzugsweise 25—40%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a) und (d) vorhanden.

Wie sich aus der vorstehenden Definition (A) ergibt, können die Komponenten (b) und (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen die individuellen Komponenten (b) und (c) in Form eines einzelnen Bestandteils, z. B. als einzelnes Material oder Produkt, enthalten, oder aus diesem ganz oder im wesentlichen bestehen. Beispiele für erfindungsgemäß geeignete Bestandteile mit einem Gehalt an beiden Komponenten (a) und (b) sind bekannte gemischte Fettsäure-triglycerid- und Fettsäure-mono/diglycerid-Produkte. Zu geeigneten Produkten dieses Typs gehören insbesondere Umesterungsprodukte von pflanzlichen Ölen, gesättigte, einschließlich hydrierte, oder nicht-gesättigte Öle, z. B. Mandelöl, Erdnußöl, Palmöl oder vorzugsweise Maisöl, mit Glycerin, Propylenglykol (z. B. 1,2-Propylenglykol) oder Sorbit.

Derartige Umesterungsprodukte werden im allgemeinen erhalten, indem man das pflanzliche Öl, z. B. Maisöl, mit Glycerin, Propylenglykol oder Sorbit, in einer inerten Atmosphäre unter ständigem Rühren auf hohe Temperaturen erhitzt, beispielsweise in einem Reaktor aus rostfreiem Stahl, um die Umesterung, z. B. die Glycerolyse, Glykolyse oder Sorbitolyse, durchzuführen.

Zu den erfindungsgemäß geeigneten Umesterungsprodukten gehören Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden (d. h., Glycerin-mono-, -di- und -triestern) mit im allgemeinen untergeordneten Mengen an freiem Glycerin.

Sofern Bestandteile mit einem Gehalt an beiden Komponenten (b) und (c) zur erfindungsgemäßen Verwendung durch Umesterung eines pflanzlichen Öls mit Propylenglykol oder Sorbit erhalten worden sind, enthalten sie auch untergeordnete Mengen an freiem Propylenglykol oder Sorbit. Sie enthalten auch wesentliche Mengen an Estern davon, beispielsweise im Fall von Umesterungsprodukten mit Propylenglykol, wie Propylenglykol-mono- und -diester und im Fall von Umesterungsprodukten mit Sorbit die Sorbit-mono-, -di- und -tetraester.

Bei der Triglyceridmenge, die in den erfindungsgemäß eingesetzten Bestandteilen mit einem Gehalt an den beiden Komponenten (b) und (c) enthalten ist, handelt es sich um eine wesentliche Menge, z. B. mehr als 5% und insbesondere 7,5 bis 12% oder mehr, bezogen auf das Gesamtgewicht aus [(b) + (c)] im genannten Bestandteil.

Die Menge an freiem Glycerin plus gegebenenfalls freiem Propylenglykol oder Sorbit, die in den erfindungsgemäß verwendeten Bestandteilen mit einem Gehalt an beiden Komponenten (b) und (c) vorhanden ist, beträgt vorzugsweise weniger als 10%, insbesondere weniger als 5% und ganz besonders 1 bis 2% oder weniger, bezogen auf das Gesamtgewicht des genannten Bestandteils. Die Monoglyceridmenge, die in den erfindungsgemäß verwendeten Bestandteilen mit einem Gehalt an beiden Komponenten (b) und (c) vorhanden ist, beträgt vorzugsweise etwa 25 bis 50%, insbesondere etwa 30 bis 45%, bezogen auf das Gesamtgewicht des genannten Bestandteils.

Wird ein Umesterungsprodukt eines pflanzlichen Öls, z. B. von Maisöl und von Glycerin als Bestandteil zur Bereitstellung von [(b) + (c)] verwendet, so beträgt die Menge des in diesem Produkt vorhandenen freien Glycerins vorzugsweise weniger als 10 Gew.-%, insbesondere weniger als 5 Gew.-% und ganz besonders weniger als etwa 4 Gew.-%. Die Menge des vorhandenen Monoglycerids beträgt vorzugsweise etwa 30 oder 35 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise etwa 35 oder 40 bis 45 Gew.-%. Die Menge des vorhandenen Diglycerids beträgt vorzugsweise weniger als etwa 60 Gew.-% und insbesondere weniger als 40 Gew.-%. Die Menge des vorhandenen Triglycerids beträgt vorzugsweise etwa 10 Gew.-%, z. B. 7,5 bis 14 Gew.-% (sämtliche Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtgewicht des Produkts). Das Verhältnis der Komponenten (b) : (c) in den definierten Umesterungsprodukten liegt somit geeigneterweise in der Größenordnung von etwa 1 : 8 bis 1 : 9 Gewichtsteile.

Wird ein Umesterungsprodukt eines pflanzlichen Öls, z. B. von Maisöl, und von Sorbit, als Bestandteil zur Bereitstellung von [(b) + (c)] verwendet, so beträgt die Menge an freiem Glycerin plus freiem Sorbit in diesem Produkt vorzugsweise weniger als 5 Gew.-% und insbesondere etwa 1 bis 2 Gew.-%. Die Menge des vorhandenen Monoglycerids beträgt vorzugsweise etwa 30 bis 40 Gew.-% und insbesondere etwa 35 Gew.-% (sämtliche Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtgewicht des Produkts).

Besonders geeignete Umesterungsprodukte gemäß den vorstehenden Darlegungen, die sich zur erfindungsgemäßen Verwendung eignen, sind Umesterungsprodukte aus Maisöl und Glycerin, wie sie beispielsweise unter der Handelsbezeichnung Maisine erhältlich sind. Diese Produkte bestehen vorwiegend aus Linolsäure- und Ölsäure-mono-, -di- und -triglyceriden zusammen mit untergeordneten Mengen an Palmitinsäure- und Stearinsäure-mono-, -di- und -triglyceriden (Maisöl selbst besteht aus etwa 56 Gew.-% Linolsäure-, etwa 30 Gew.-% Ölsäure-, etwa 10 Gew.-% Palmitinsäure- und etwa 3% Stearinsäure-Bestandteilen). Die physikalischen Eigenschaften von Maisine (erhältlich von der Firma Etablissements Gattefossé, 36, Chemin de Genas, Postfach 603, 69804 Saint-Priest, Cedex (Frankreich)) sind nachstehend angegeben:

freies Glycerin — 10% max (typischerweise 3,9—4,9% oder in neueren Chargen etwa 0,2%)

Monoglyceride — etwa 40% (typischerweise 41 bis 44,1% oder in neueren Chargen etwa 38%)

5 Diglyceride — etwa 40% (oder in neueren Chargen etwa 46%)

Triglyceride — etwa 10% (oder in neueren Chargen etwa 12%)

Gehalt an freier Ölsäure — etwa 1%

10 Weitere physikalische Eigenschaften von Maisine sind: Säurewert = max. etwa 2, Jodzahl = etwa 85—105, Verseifungszahl = 150—175, Mineralsäuregehalt = 0.

Der Fettsäuregehalt von Maisine ist typischerweise: Palmitinsäure: etwa 11%; Stearinsäure: etwa 2,5%; Ölsäure: etwa 29%, Linolsäure: etwa 56%; andere: etwa 1,5%.

15 Weitere Umesterungsprodukte gemäß den vorstehenden Darlegungen, die sich zur erfindungsgemäßen Verwendung eignen, sind die Umesterungsprodukte aus Maisöl und Sorbit, wie sie beispielsweise unter der Handelsbezeichnung Sorbito Glycerides von der Firma Etablissements Gattefossé erhältlich sind, z. B. Sorbito Glycerides WL 713, das die folgende ungefähre Zusammensetzung aufweist:

Produkt: Umesterungsprodukt aus etwa 2 Mol Maisöl und etwa 1 Mol Sorbit:

20 Ungefähre Zusammensetzung:

freies Glycerin, etwa 1 bis 2%

freies Sorbit, etwa 1 bis 2%

Monoglyceride, etwa 35%

25 plus: Di- und Triglyceride und Sorbit-mono-, -di-, -tri- und -tetraester

Farbe (Echelle Garner) = < 8. Gut löslich in Ethanol und

Chloroform/geringfügig löslich in Diethylether/unlöslich in H₂O. Säurezahl = < 1; Verseifungszahl = etwa 160—185; Jodzahl = etwa 110—140.

30 Im Fall von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, deren Komponenten (b) und (c) ganz oder im wesentlichen aus den Einzelkomponenten (b) und (c) in Form eines einzigen Bestandteils bestehen, wobei beispielsweise die Komponenten (b) und (c) vollständig oder im wesentlichen vollständig aus Umesterungsprodukten gemäß den vorstehenden Ausführungen bestehen, liegt das Verhältnis von (a) : [(b) + (c)] geeigneterweise in der Größenordnung von 1 : 0,75—35, vorzugsweise von 1 : 1—25 Gewichtsteile und insbesondere in der Größenordnung von 1 : 3—10 und ganz besonders etwa 1 : 6 Gewichtsteile. Sofern nur Bestandteile, die sowohl (b) als auch

35 (c) enthalten, verwendet werden, ist [(b) + (c)] geeigneterweise in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Menge von etwa 15—70 Gew.-% und vorzugsweise von etwa 20—50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a) bis einschließlich (d) vorhanden.

In Übereinstimmung mit den vorstehenden Ausführungen stellt die Erfindung gemäß einer speziellen Ausführungsform auch folgendes bereit.

40 B. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend:

a) ein Cyclosporin als Wirkstoff in einem Trägermedium, enthaltend

45 b) + c) ein Umesterungsprodukt eines pflanzlichen Öls und von Glycerin, Propylenglykol oder Sorbit und

d) ein Tensid mit einem HLB-Wert von mindestens 10;

mit der Maßgabe, daß, wenn die Zusammensetzung keine andere Komponente (b) oder (c) wie unter dem vorstehenden Abschnitt (A) definiert, enthält, die Zusammensetzung:

50 i) frei oder im wesentlichen frei von Ethanol ist; oder

ii) Cyclosporin oder [Nva]²-Cyclosporin als Komponente (a) enthält; oder

iii) die Komponente (a) und (d) in einem Verhältnis von 1 : mindestens 1 Gewichtsteile enthält.

55 Zur Bereitstellung einer Kombination der Komponenten (b) und (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen im nachstehend beschriebenen bevorzugten Verhältnis enthält die Komponente (b) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorzugsweise mindestens einen Bestandteil, der als Fettsäuretriglycerid (z. B. ein Material oder Produkt) definierbar ist, bei dem es sich um die vorstehend definierten Komponenten (b) (d. h. Fettsäuretriglyceride) handelt, oder das ganz oder im wesentlichen aus diesen Komponenten besteht (das beispielsweise mindestens 75 Gew.-% vorzugsweise mindestens 90 Gew.-% und insbesondere mindestens 95 Gew.-% an Komponenten (b) enthält. Die Komponente (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen

60 enthält vorzugsweise mindestens einen Bestandteil, der als Glycerin-fettsäure-partialester oder vollständiger oder partieller Ester von Propylenglykol oder Sorbit definierbar ist, bei dem es sich beispielsweise um die vorstehend definierten Komponenten (c) handelt oder der ganz oder im wesentlichen ganz aus diesen Komponenten besteht (der beispielsweise mindestens 75 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 90 Gew.-% und insbesondere mindestens 95 Gew.-% der Komponenten (c) enthält).

65 Insbesondere enthalten die Komponenten (b) und (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen getrennte Bestandteile, die gemäß den nachstehenden Ausführungen in einem ausgewählten Verhältnis (b) : (c) kombinierbar sind. In bezug auf die Komponenten (b) und (c) enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen

zungen somit vorzugsweise eine zweiteilige Kombination an Bestandteilen entsprechend der Definition (b) und an Bestandteilen entsprechend der Definition (c), z. B. eine Kombination von einem oder mehreren ersten Bestandteilen, die ganz oder im wesentlichen ganz aus den Komponenten (b) bestehen und einem oder mehreren zweiten Bestandteilen, die ganz oder im wesentlichen ganz aus den Komponenten (c) bestehen.

Zu geeigneten Komponenten (b) gehören sowohl gesättigte (einschließlich hydrierte) als auch ungesättigte Fettsäuretriglyceride, insbesondere von tierischen oder pflanzlichen Ölen. Zu den Fettsäurebestandteilen der Komponenten (b) gehören geeigneterweise gesättigte oder mono-, di- oder polyungesättigte Säuren mit beispielsweise einer Kettenlänge von 6 bis 22 Kohlenstoffatomen. Zur erfindungsgemäßen Verwendung besonders geeignet sind Fettsäure-Triglyceride mit einem hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäurebestandteilen, insbesondere mono-, di- und polyungesättigte Fettsäuren mit mindestens 16 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 18 Kohlenstoffatomen oder mehr, und ganz besonders solche mit einem hohen Gehalt an Ölsäure-, Linolsäure- oder Linolenfettsäure-Bestandteilen. Von besonderem Interesse sind Fettsäure-triglyceride mit einem Anteil an Linolsäure- und/oder Linolensäure-Bestandteil von mindestens 45%, vorzugsweise mindestens 60% und bis zu 65 oder 80%, worunter beispielsweise die Verwendung von superraffinierten Ölen fällt.

Eine erste Gruppe von erfindungsgemäß geeigneten Fettsäuretriglyceriden sind gesättigte C_{6-12} -Pflanzenöl-Fettsäuretriglyceride, z. B. Caprylsäure-Caprinsäure-triglyceride. Beispiele für als Komponenten (b) geeignete Bestandteile sind fraktionierte pflanzliche Öle, z. B. fraktionierte Kokosöle, wie sie beispielsweise unter der Handelsbezeichnung Miglyol bekannt sind (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 2, Seiten 615 und 616), einschließlich Miglyol 810, einem fraktionierten Kokosöl-Caprylsäure-Caprinsäure-triglycerid mit einem Molekulargewicht von etwa 520 und der Fettsäurezusammensetzung: C_6 max. etwa 2%, C_8 etwa 65–75%, C_{10} etwa 25–35%, C_{12} max. etwa 2%. Miglyol 810 hat folgende weitere physikalische Eigenschaften: $\alpha_D^{20} = 1,4490-1,4510$, Säurezahl = max. 0,1, Verseifungszahl = etwa 340–360, Jodzahl = max. 1. Besonders bevorzugt wird Miglyol 812, ein fraktioniertes Kokosöl-Caprylsäure-Caprinsäure-triglycerid mit einem Molekulargewicht von etwa 520 und folgender Fettsäurezusammensetzung: C_6 max. etwa 3%, C_8 etwa 50–65%, C_{10} etwa 35–40%, C_{12} max. etwa 5%. Miglyol 812 hat die folgenden weiteren physikalischen Eigenschaften: $\alpha_D^{20} = 1,4480-1,4500$, Verseifungszahl = etwa 330–345, Jodzahl = max. 1.

Weitere Bestandteile einer ähnlichen Klasse, die sich als Komponenten (b) eignen, sind die unter der Handelsbezeichnung Estasan erhältlichen Produkte, z. B. Estasan GT 8-60 und GT 8-65. Estasan GT 8-60 ist ein Pflanzenöl-Fettsäure-Triglycerid, in dem die Fettsäurekomponenten hauptsächlich aus gesättigten C_{8-10} -Fettsäuren bestehen, insbesondere aus Caprylsäure und Caprinsäure. Fettsäurezusammensetzung: Caprinsäure (C_6) max. etwa 3%, Caprylsäure (C_8) max. etwa 50–65%, Caprinsäure (C_{10}) max. etwa 35–45%, Laurinsäure (C_{12}) max. etwa 3%. Estasan GT 8-60 weist die folgenden weiteren physikalischen Eigenschaften auf: Verseifungszahl = etwa 325–345, Jodzahl = max. etwa 1, Säurezahl = max. etwa 0,1, $\alpha_D^{20} =$ etwa 1,448–1,451. Estasan GT 8-65 ist ebenfalls ein Pflanzenöl-Fettsäure-Triglycerid, das vorwiegend aus gesättigten C_{8-10} -Fettsäuren besteht, insbesondere aus Caprylsäure und Caprinsäure. Fettsäurezusammensetzung: Caprinsäure max. etwa 1%, Caprylsäure min. etwa 65%, Caprinsäure etwa 25–35%, Laurinsäure max. etwa 1%.

Weitere Bestandteile dieser Klasse sind die bekannten und unter der Handelsbezeichnung Myritol erhältlichen Produkte, z. B. Myritol 318 (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 2, Seiten 635–636). Myritol 318 ist ein Caprylsäure/Caprinsäure-triglycerid mit einer Verseifungszahl von etwa 340–350, einer Jodzahl von etwa 0,5 und einem n_D^{20} -Wert von etwa 1,448–1,450.

Zu weiteren Bestandteilen, die sich als Komponenten (b) eignen, gehören beispielsweise pflanzliche Öle, wie Maisöle, Mandelöle, Kernöle (z. B. Aprikosenkernöle), Avocadoöle, Babassuöle, höhere Fettsäure-Kokosöle, Nachtkerzenöle (primrose oils), Traubenkernöle, Menhadenöle, Olivenöle, Orangenöle, Erdnußöle, Saffloröle, Sesamöle, Soyaöle und Weizenkeimöle, sowie tierische Öle, wie Fischöle, z. B. Fischleberöle, wie Haifischöle, und Nerzöle. Raffinierte Öle von beliebigen der vorstehenden Typen sind für die erfindungsgemäße Verwendung von besonderem Interesse, insbesondere pflanzliche Öle, die beispielsweise den folgenden ungefähren Gehalt an Ölsäure/Linolsäure/Linolensäure-Bestandteilen aufweisen:

Ölsäure	Linolsäure	Linolensäure	Beispiel
etwa 9%	etwa 68%	etwa 15%	Nachtkerze
etwa 27%	etwa 64%	—	Traubenkerne
etwa 4%	etwa 13%	etwa 76%	Safflor
etwa 5%	etwa 40%	etwa 47%	Sesam
etwa 25%	etwa 54%	etwa 6%	Sojabohne
etwa 14%	etwa 58%	etwa 8%	Weizenkeim

Die Komponente (c) enthält geeigneterweise einen Glycerinfettsäure-partialester, d. h., ein Fettsäure-mono- oder -diglycerid oder ein acetyliertes Derivat davon. Als Komponente (c) geeignete Bestandteile sind vorzugsweise frei oder im wesentlichen frei von irgendwelchen Fettsäure-triglycerid-Komponenten und enthalten beispielsweise weniger als 25%, vorzugsweise weniger als 10% und insbesondere weniger als 5%, z. B. weniger als 1 oder 2%, Fettsäure-triglyceride.

Zu den Komponenten (c), die zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen geeignet sind, gehören sowohl symmetrische Mono- und Di-glyceride (d. h., β -Monoglyceride und α, α' -Diglyceride) sowie asymmetrische Mono- und Diglyceride (d. h., α -Monoglyceride und α, β -Diglyceride und acetylierte Derivate davon. Darunter fallen auch einheitliche Glyceride, d. h., Produkte, bei denen der Fettsäurebestandteil vorwie-

gend aus einer einzigen Fettsäure besteht), sowie gemischte Glyceride (d. h., Produkte, bei denen der Fettsäurebestandteil aus verschiedenen Fettsäuren zusammengesetzt ist), sowie acetylierte Derivate davon.

Der Fettsäurebestandteil der Komponenten (c) kann sowohl gesättigte als auch ungesättigte Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 6 bis 22 Kohlenstoffatomen umfassen. Vorzugsweise enthält der Fettsäurebestandteil überwiegend gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere 8, 10 oder 14 bis 18 Kohlenstoffatomen, z. B. 16 oder 18 Kohlenstoffatomen. Besonders geeignet sind Mono- und Diglyceride, bei denen der Fettsäurebestandteil vorwiegend aus einem oder mehreren Bestandteilen aus der Gruppe Caprylsäure, Caprinsäure, Linolensäure, Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure besteht.

Besonders bevorzugt zur Verwendung als Komponenten (c) sind Bestandteile mit einem Gehalt an Mono- und Diglyceriden, bei denen der Anteil an Mono-/Diglycerid mindestens 50 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 60 Gew.-% und insbesondere mindestens 75 Gew.-% beträgt, sowie acetylierte Derivate davon. Beispiele für zur Verwendung als Komponenten (c) geeignete Bestandteile sind:

c.1 Fettsäure-mono- und -diglyceride, wie sie im Handel unter der Handelsbezeichnung Imwitor erhältlich sind (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 1, S. 491), insbesondere: Caprylsäure- und Caprinsäure-mono- und -diglyceride, wie Imwitor 742, das mindestens 45% der vorstehend erwähnten Monoglyceride enthält und die folgenden weiteren charakteristischen Eigenschaften aufweist: Säurezahl = max. etwa 2%, Jodzahl = max. etwa 1,0, Verseifungszahl = etwa 250–280, Gehalt an freiem Glycerin = max. etwa 2%; und Stearinsäure-monoglyceride, wie Imwitor 191, das mindestens 90% der vorstehend erwähnten Monoglyceride enthält und die folgenden weiteren charakteristischen Eigenschaften aufweist: F. = etwa 63–66°C, Säurezahl = max. etwa 3, Verseifungszahl = etwa 160–170, Jodzahl = max. etwa 3, Gehalt an freiem Glycerin = max. etwa 2%; und Imwitor 960K, das 30 bis 40% der vorerwähnten Monoglyceride enthält und die folgenden weiteren charakteristischen Eigenschaften aufweist: Ansteigen von etwa 56 bis etwa 60°C, Verseifungszahl = etwa 155–170, Säurezahl = max. etwa 3, Jodzahl = max. etwa 3, Gehalt an freiem Glycerin = max. etwa 4%.

c.2 Fettsäure-mono- und -diglyceride, wie sie im Handel unter der Bezeichnung Cutina erhältlich sind (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 1, Seiten 263 und 264): insbesondere Palmitinsäure- und Stearinsäure-mono- und -diglyceride, wie Cutina MD-A, das die vorerwähnten Mono- und Diglyceride enthält und die folgenden weiteren charakteristischen Eigenschaften aufweist: Säurezahl = max. etwa 8, Verseifungszahl = etwa 160–170; und Stearinsäure-monoglyceride, wie Cutina GMS, das die vorerwähnten Monoglyceride enthält und die folgenden charakteristischen Eigenschaften aufweist: F. = etwa 54–60°C, Säurezahl = max. etwa 2, Verseifungszahl = etwa 162–173, Jodzahl = max. etwa 2.

c.3 Fettsäure-monoglyceride, wie sie unter der Handelsbezeichnung Myverol erhältlich sind (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 2, Seite 637), insbesondere G_{18} -Fettsäure, (z. B. Linolensäure-)monoglyceride, wie Myverol 18–92, das mindestens 90% der vorerwähnten Monoglyceride enthält und die folgenden zusätzlichen charakteristischen Eigenschaften aufweist: Säurezahl = max. etwa 3,0, Diglyceridgehalt = max. etwa 5%, Gehalt an freiem Glycerin = max. etwa 1,2%.

c.4 Fettsäure-monoglyceride, wie sie unter der Handelsbezeichnung Myvaplex erhältlich sind (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 2, Seite 637), insbesondere Stearinsäuremonoglyceride, z. B. die Produkte der Myvaplex 600-Reihe, wie Myvaplex 600P, das etwa 94–90% der vorerwähnten Monoglyceride enthält und die folgenden zusätzlichen charakteristischen Eigenschaften aufweist: F. = etwa 73°C, Dichte = etwa 0,92 g/cm³ bei 80°C.

c.5 Fettsäure-monoglycerid, wie sie unter der Handelsbezeichnung Estagel erhältlich sind z. B. Estagel G-18, das vorwiegend aus C_{16-18} -Fettsäure-monoglyceriden besteht, insbesondere Palmitinsäure- und Stearinsäure-monoglyceriden. Der Gehalt an α -Monoglycerid in Estagel G-18 beträgt min. etwa 40%. Weitere charakteristische Eigenschaften: Säurezahl = max. etwa 2, Verseifungszahl = 162–173, Jodzahl = max. etwa 3, Gehalt an freiem Glycerin = max. etwa 6%.

c.6 Acetylierte Fettsäure-mono- und -diglyceride, wie sie unter der Handelsbezeichnung Myvacet erhältlich sind (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 2, Seiten 636–637), insbesondere mono- und diacetylierte Fettsäure-monoglyceride, z. B. mono- und diacetylierte Stearinsäure-monoglyceride, wie Myvacet 9–40 mit folgenden charakteristischen Eigenschaften: α_D^{20} = etwa 1,4468–1,4476, F. = etwa 5°C, Säurezahl = max. etwa 1,5, Verseifungszahl = etwa 375–385; und Myvacet 9-45, das die folgenden charakteristischen Eigenschaften aufweist: α_D^{20} = etwa 1,44465–1,4475, F. = 8–12°C; Säurezahl = 1,5, Verseifungszahl = etwa 375–385.

Weitere besonders wertvolle Komponenten (c) sind Glycerinfettsäure-partialester und vollständige und partielle Ester von Propylenglykol, z. B. Produkte mit einem Gehalt an Fettsäure-mono- und -diglyceriden und Propylenglykol-fettsäure-mono- und -diestern. Beispiele für derartige Komponenten (c) sind:

c.7 Fettsäure-mono- und -diglyceride/Propylenglykol-fettsäure-mono- und -diester, wie sie unter der Handelsbezeichnung Atmos erhältlich sind (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 1, Seite 156), insbesondere Atmos 300, bei dem die Fettsäurereste vorwiegend aus Ölsäureresten bestehen, und Atmos 150, bei dem die Fettsäurereste vorwiegend aus Stearinsäureresten bestehen.

c.8 Fettsäure-mono- und -diglyceride/Propylenglykol-fettsäure-mono- und -diester, wie sie unter der Handelsbezeichnung Arlacel erhältlich sind (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 1, Seiten 143–144), insbesondere Arlacel 186, bei dem die Fettsäurereste vorwiegend aus Ölsäureresten bestehen.

Die Komponenten (b) und (c) liegen in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorzugsweise in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,02 bis 2,0 Gewichtsteile vor. Insbesondere liegt das Verhältnis der Komponenten (b) : (c) in der Größenordnung von 1 : 0,1 bis 2,5 Gewichtsteile und ganz besonders von 1 : 0,25–1,25 Gewichtsteile. Wenn die Komponenten (b) und (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen getrennte Bestandteile

le enthalten, z. B. die vorstehend beschriebenen Bestandteile, so werden diese Bestandteile geeigneterweise in den gleichen relativen Verhältnissen eingesetzt. Die Menge der Komponenten (b) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen liegt somit geeigneterweise in der Größenordnung von 10—50 Gew.-%, vorzugsweise von 20—40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a) bis einschließlich (d). Die Menge der Komponenten (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen liegt geeigneterweise in der Größenordnung von 1—30 Gew.-%, vorzugsweise 10—25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzungen (a) bis einschließlich (d).

Das Verhältnis der Komponenten (a):(b) plus (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen liegt geeigneterweise in der Größenordnung von 1:0,5 bis 40 Gewichtsteile. Vorzugsweise beträgt das Verhältnis von (a):(b) plus (c) etwa 1:1 bis 35, insbesondere etwa 1:1,5 bis 30, und ganz besonders etwa 1:2 bis 6 Gewichtsteile.

In Übereinstimmung mit den vorstehenden Ausführungen wird erfindungsgemäß ferner folgendes bereitgestellt:

C) eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß der vorstehenden Definition A mit einem Gehalt an mindestens einem Bestandteil, der ganz oder im wesentlichen ganz aus einer oder mehreren der vorstehend unter (b) definierten Komponenten besteht;

D) eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß der vorstehenden Definition A, mit einem Gehalt an mindestens einem Bestandteil, der ganz oder im wesentlichen ganz aus einer oder mehreren der vorstehend unter (c) definierten Komponenten besteht;

E) eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß der vorstehenden Definition A, in der die Komponenten (a) und (b) getrennte Bestandteile enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können ferner nach Bedarf weitere Komponenten enthalten, z. B. Verdickungsmittel, Granulierungsmittel, Dispergiermittel, Geschmacksstoffe und/oder farbgebende Mittel oder antimikrobielle Mittel und dgl. Sie können auch polymere Verdickungsmittel enthalten, um eine Verarbeitung zu einer festen oder halbfesten Masse zu ermöglichen, wie sie zur Tablettierung oder Granulation geeignet ist.

Die Zusammensetzungen der Erfindung enthalten ferner geeigneterweise Antioxidationsmittel zur Verbesserung der Haltbarkeit, z. B. Butylhydroxytoluol (oder BHT), Butylhydroxyanisol (oder BHA), Ascorbylpalmitat, Ascorbinsäure, Citronensäure oder α -Tocopherolacetat.

Insbesondere enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen geeigneterweise auch einen oder mehrere Stabilisatoren oder Puffersubstanzen, insbesondere um den Abbau der Komponente (a) während der Verarbeitung oder bei der Lagerung zu verhindern. Zu derartigen Stabilisatoren können saure Stabilisatoren gehören, wie Citronensäure, Essigsäure, Weinsäure oder Fumarsäure, sowie basische Stabilisatoren, wie Kaliumhydrogenphosphat, Glycin, Lysin, Arginin oder Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan.

Geeignete Stabilisatoren oder Puffermittel werden zweckmäßigerweise in einer Menge zugesetzt, die ausreicht, einen pH-Wert im Bereich von 5 bis 7 und insbesondere zwischen 6 und 7 zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.

Wenn die Komponenten (b) und (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, aus einem einzelnen Bestandteil bestehen, bei dem es sich um das Umesterungsprodukt eines pflanzlichen Öls mit Glycerin handelt, gilt für die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorzugsweise die vorstehend unter (A) aufgeführte Bedingung (i), d. h., sie sind frei oder im wesentlichen frei von Ethanol. Insbesondere sind sie auch frei oder im wesentlichen frei von beliebigen weiteren Komponenten, die als Verdünnungsmittel oder als Lösungsmittel für die Komponente (a) dienen.

Während vorstehend die Bedingung (i) auf einen speziellen Fall angewandt worden ist, werden erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die frei oder im wesentlichen frei von Ethanol sind, allgemein bevorzugt. Erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die frei oder im wesentlichen frei von beliebigen anderen Komponenten, die als Verdünnungsmittel oder als Lösungsmedium für (a) dienen, werden im allgemeinen ebenfalls bevorzugt. Gemäß einer weiteren Reihe von Ausführungsformen wird erfindungsgemäß folgendes bereitgestellt:

F. eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einer der vorstehenden Definitionen (A) bis (E), die frei oder im wesentlichen frei von Ethanol ist; und

G. eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einer der vorstehenden Definitionen (A) bis (E), die frei oder im wesentlichen frei von beliebigen weiteren Komponenten ist, die als Verdünnungsmittel oder als Lösungsmedium für die Komponente (a) dienen.

Wie erwähnt, enthalten die Zusammensetzungen geeigneterweise weniger als 2 Gew.-% und insbesondere 0 bis 0,5 oder 1 Gew.-% Ethanol, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponentenbestandteile. Die vorerwähnten Zusammensetzungen enthalten geeigneterweise weniger als 20 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% und beispielsweise 0 bis 2,5 oder 5 Gew.-% an weiteren Komponenten, die als Verdünnungsmittel oder Lösungsmedien für die Komponente (a) dienen. Bei speziellen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung handelt es sich um pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß einer der vorstehenden Definitionen (A) bis (G), die ganz oder im wesentlichen ganz aus den Komponenten (b), (c) und (d) als Trägermedium für (a) bestehen, d. h., ausgenommen Verdickungsmittel, Granulierungsmittel, Dispergiermittel, Aromastoffe, Farbstoffe, Stabilisatoren und ähnliche Vehikel, die ebenfalls vorhanden sein können und die als Additive im Trägermedium vorliegen.

Unter Komponenten, die als Verdünnungsmittel dienen, sind insbesondere Komponenten zu verstehen, die die Viskosität der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vermindern bzw. deren Fluidität erhöhen. Unter Kom-

ponenten, die als Lösungsmedium für (a) dienen, sind insbesondere Colösungsmittel oder andere Materialien zu verstehen, die die Löslichkeit der Komponenten (a) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen erhöhen. Beispiele für derartige Komponenten sind insbesondere Lösungsmittel- oder Verdünnungsmittel-Komponenten mit einem HLB-Wert von weniger als 10, beispielsweise die Umesterungsprodukte von natürlichen Pflanzenöl-
 5 triglyceriden und Polyalkylenpolyolen, wie sie unter der Handelsbezeichnung Labrafil (vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 2, Seite 539) erhältlich sind, und Ethanol.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können in für die Verabreichung geeigneten beliebigen Dosierungsformen bereitgestellt werden, z. B. in Form von Cremes, Gelen oder dgl. für die topische oder okulare Verabreichung, in Form von Granulaten, Tabletten, Kapseln oder dgl. für die orale Verabreichung oder in einer
 10 für die intraläsionale Anwendung geeigneten Form, z. B. der Behandlung von Psoriasis. Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen der Erfindung jedoch oral verabreicht. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Zusammensetzung entsprechend der gegebenen Definition in einer für die orale Verabreichung geeigneten Form, insbesondere in einer oralen Einheitsdosierungsform, bereitgestellt. Besonders geeignete Einheitsdosierungsformen für die orale Verabreichung sind verkapselte Formen, z. B. in Form von Weich- oder
 15 Hartgelatinekapseln.

Erfindungsgemäße orale Einheitsdosierungsformen enthalten geeigneterweise 5 bis 200 mg, vorzugsweise 20 bis 100 mg und beispielsweise etwa 25, 50 oder 100 mg der Komponente (a), beispielsweise für eine 2- bis 5malige tägliche Verabreichung.

Zusätzlich zu den vorstehenden Ausführungen wird erfindungsgemäß auch ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorstehenden Definition und Beschreibung bereitgestellt, das das innige Vermischen der Komponenten (a), (b), (c) und (d) umfaßt.

Gemäß einem bevorzugten Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren der vorgenannten Art bereitgestellt, das das innige Vermischen einer Komponente (a) mit einem ersten Bestandteil (b), der ganz oder im wesentlichen ganz aus einem oder mehreren Fettsäure-triglyceriden besteht, und einem zweiten Bestandteil (c), der einen
 25 Glycerin-fettsäure-partialester oder einen vollständigen oder partiellen Ester von Propylenglykol oder Sorbit enthält, oder mit einem ersten Bestandteil (b), der ein Fettsäure-triglycerid enthält, und einem zweiten Bestandteil (c), der ganz oder im wesentlichen ganz aus einem oder mehreren Glycerin-fettsäure-partialestern und vollständigen oder partiellen Estern von Propylenglykol und/oder Sorbit besteht, und mit (d) einem Tensid mit einem Hydrophil-Lipophil-Gleichgewicht von mindestens 10, umfaßt.

Gemäß einem besonders bevorzugten Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren der vorstehend genannten Art bereitgestellt, das das innige Vermischen einer Komponente (a) mit einem ersten Bestandteil (b), der ganz oder im wesentlichen ganz aus einem oder mehreren Fettsäure-triglyceriden besteht, einem zweiten Bestandteil (c), der ganz oder im wesentlichen ganz aus einem oder mehreren Glycerin-fettsäure-partialestern und/oder vollständigen oder partiellen Estern von Propylenglykol und/oder Sorbit besteht, und (d) einem Tensid mit
 30 einem Hydrophil-Lipophil-Gleichgewicht von mindestens 10 besteht.

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen.

Beispiel 1

Bestandteil	Menge (mg)
a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,00
b) Miglyol 812	100,00
c) Myverol 18-92	100,00
d) Cremophore RH 40	50,00

(a)–(d) werden in den angegebenen Verhältnissen auf herkömmliche Weise innig vermischt. Das erhaltene
 50 Gemisch wird in Weich- oder Hartgelatinekapseln mit einem Gehalt an jeweils 50 mg Cyclosporin gefüllt.

Beispiel 2

Weich- oder Hartgelatinekapseln mit einem Gehalt an den nachstehend angegebenen Bestandteilen in den
 55 aufgeführten Mengen werden in analoger Weise wie in Beispiel 1 hergestellt.

	Bestandteil	Menge (mg)	
2a	a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,00	5
	b) Miglyol 812	100,00	
	c) Imwitor 742	100,00	
	d) Cremophore RH 40	100,00	
2b	a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,00	10
	b)+c) Maisine	300,00	
	d) Cremophore RH 40	100,00	
2c	a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,00	15
	b) Soyaöl	150,00	
	c) Myverol 18-92	50,00	
	d) Emulgin RO40*)	250,00	
2d	a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,00	20
	b) Sesamöl	150,00	
	c) Imwitor 900K	125,00	
	d) Emulphor EL-719*)	150,00	
2e	a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,00	25
	b) Myristol 318	75,00	
	c) Estagel G-18	100,00	
	d) Pluronic F68	175,00	
2f	a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,00	30
	b) Estasan GT 8-60	130,00	
	c) Arlacel 186	75,00	
	d) Tween 80	125,00	
2g	a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,00	35
	b)+c) Maisine	100,00	
	c) Myverol 18-92	200,00	
	d) Cremophore RH40	100,00	
2h	a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,00	40
	b) Miglyol 812	100,00	
	c) Myverol 18-92	200,00	
	d) Cremophore RH40	100,00	

*) vgl. Fiedler, a. a. O., Bd. 1, Seite 344.

Die gemäß den Beispielen 1 und 2 erhaltenen Zusammensetzungen eignen sich zur Verabreichung mit dem Ziel einer Verhinderung von Transplantatabstoßungen oder bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wobei beispielsweise täglich 1 bis 5 Kapseln verabreicht werden. Eine gleichwertige Zusammensetzung läßt sich herstellen, indem man anstelle von Ciclosporin als Komponente (a) ein beliebiges anderes Cyclosporin, z. B. [Nva]²-Ciclosporin in gleichen oder äquivalenten Mengen verwendet.

Nachstehend wird die Brauchbarkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen durch Tierversuche oder klinische Untersuchungen erläutert, die beispielsweise auf folgende Weise durchgeführt werden.

Untersuchungen der Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen beim Hund

Gruppen von 8 Beagle-Hunden (männlich, etwa 11 — 13 kg) werden verwendet. Die Tiere erhalten 18 Stunden vor der Verabreichung der Testzusammensetzung kein Futter, haben jedoch bis zur Verabreichung freien Zugang zu Wasser. Die Testzusammensetzungen werden durch eine Sonde bei anschließender Verabreichung von 20 ml 0,9% NaCl-Lösung verabfolgt. 3 Stunden nach der Verabreichung der Testzusammensetzung haben die Tiere freien Zugang zu Futter und Wasser.

Blutproben von 2 ml (bzw. 5 ml für den Leerwert) werden aus der Vena saphena entnommen und in 5 ml-Kunststoffröhrchen mit einem Gehalt an EDTA zum Zeitpunkt — 15 min (Leerwert), 30 min und 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden nach der Verabreichung gesammelt. Die Blutproben werden vor der Bestimmung bei — 18°C gelagert.

Die Blutproben werden durch RIA analysiert. Die Flächen unter den Kurven, bei denen die Blutarzneistoffkonzentration gegen die Zeit aufgetragen ist, werden gemäß der Trapezoidalregel berechnet. Die Varianzanalyse wird in bezug auf AUC (Fläche unter der Kurve), Cmax (maximale Konzentration) und Tmax (maximale Zeit) durchgeführt.

Die berechneten durchschnittlichen AUC-Werte (in ng.h/ml⁻¹) und Cmax-Werte (in ng/ml⁻¹) von typischen Versuchsansätzen belegen im Vergleich mit den Ergebnissen bei der Verabreichung der herkömmlichen Sandimmune-Trinklösung für die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, z. B. die Zusammensetzung von Beispiel 1 eine hohe Bioverfügbarkeit (AUC und Cmax) zusammen mit einer relativ geringen Schwankung der

Patientenreaktion sowohl für AUC als auch für C_{max}.

Klinische Untersuchungen

Die vorteilhaften Eigenschaften der Zusammensetzungen der Erfindung bei oraler Verabreichung lassen sich auch in klinischen Untersuchungen, die auf folgende Weise durchgeführt werden, nachweisen.

Bei den Versuchspersonen handelt es sich um erwachsene Freiwillige, beispielsweise um männliche Personen mit Hochschulbildung von 30 bis 55 Jahren. Die Versuchsgruppen umfassen geeigneterweise 12 Probanden.

Folgende Erfassungs/Ausschließungs-Kriterien werden angewandt.

Erfassung: normales Screening-ECG; normaler Blutdruck und normale Herzfrequenz; Körpergewicht = 50–95 kg.

Ausschließung: klinisch signifikanter, interkurrenter medizinischer Zustand, der eine Störung der Resorption, der Verteilung, des Stoffwechsels, der Ausscheidung oder der Sicherheit des Arzneistoffes hervorrufen könnte; Symptome einer signifikanten klinischen Erkrankung im Zeitraum von 2 Wochen vor der Untersuchung; klinisch relevante abnormale Laborwerte oder Elektrokardiogramme; Notwendigkeit für eine gleichzeitige Medikation während der gesamten Versuchsdauer; Verabreichung von irgendwelchen Arzneistoffen, die eine gut definierte potentielle Toxizität gegenüber einem wichtigen Organsystem aufweisen, innerhalb der vorhergehenden 3 Monate; Verabreichung von irgendwelchen Untersuchungsarzneistoffen innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Untersuchung; Krankengeschichte mit Arzneistoff- oder Alkoholmißbrauch; Verlust von 500 ml oder mehr Blut innerhalb der vergangenen 3 Monate; ungünstige Arzneistoffreaktionen oder Überempfindlichkeit; allergische Krankengeschichte mit Notwendigkeit einer Arzneistofftherapie; Hepatitis B/HIV-positiv.

Eine vollständige physikalische Untersuchung und ein ECG werden vor und nach der Erprobung vorgenommen. Die folgenden Parameter werden jeweils 1 Monat vor und nach der Untersuchung bewertet:

Blut: Anzahl der roten Blutkörperchen, Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytensedimentation, Anzahl der weißen Blutkörperchen, Ausstrich, Anzahl der Thrombozyten und Glucose in nüchternem Zustand;

Serum/Plasma: Gesamtprotein und Elektrophorese; Cholesterin, Triglyceride, Na⁺, K⁺, Fe⁺⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻, Creatinin, Harnstoff, Harnsäure, SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, gesamtes Bilirubin, α -Amylase;

Urin: pH-Wert, Mikroalbumin, Glucose, Erythrozyten, Ketokörper, Sediment. Ferner wird die Creatinin-Clearance 1 Monat vor Versuchsbeginn bestimmt.

Die Probanden erhalten jeweils Versuchszusammensetzungen in willkürlicher Abfolge. Die Zusammensetzungen werden auf einmal in einer Gesamtdosis von 150 mg Cyclosporin, z. B. Ciclosporin, verabreicht, wobei mindestens 14 Tage zwischen den einzelnen Verabreichungen liegen.

Die Verabreichung wird am Morgen nach einer Nüchternheitsperiode von 10 Stunden, während der nur die Wasseraufnahme erlaubt ist, durchgeführt. Nur koffeinfreie Getränke sind innerhalb einer Dauer von 24 Stunden nach der Verabreichung erlaubt. Die Probanden dürfen innerhalb von 12 Stunden nach der Verabreichung nicht rauchen. Die Probanden erhalten 4 Stunden nach der Verabreichung eine standardisierte Mittagsmahlzeit.

Blutproben (2 ml) werden 1 Stunde vor der Verabreichung sowie nach der Verabreichung zu den Zeitpunkten 0,25, 5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 9, 12, 14, 24, 28 und 32 Stunden entnommen. Zur Bestimmung von Creatinin werden Blutproben von 2 ml unmittelbar vor der Verabreichung und 12, 24 und 48 Stunden nach der Verabreichung entnommen. Die Proben für die Cyclosporin-Bestimmung werden in 2 mit EDTA-beschichteten Polystyrolröhrchen (jeweils 1 ml) zu den jeweiligen Zeitpunkten gewonnen und nach mäßigem Bewegen bei -20°C tiefgefroren. Cyclosporin wird im Gesamtblut durch RIA mit einem spezifischen und/oder nicht-spezifischen MAB-Test ermittelt, wobei die Nachweisgrenze in beiden Fällen etwa 10 ng/ml beträgt.

Bei den gemäß der vorstehenden Verfahrensweise durchgeführten Untersuchungen werden beispielsweise bei einem Vergleich der Zusammensetzung von Beispiel 1 in Form einer Hartgelatine kapsel mit der derzeitigen Cyclosporin-Trinklösung (Cyclosporin = 50 mg, Labrafil = 150 mg, Ethanol = 50 mg, Maisöl = 213 mg, in Form von Weichgelatine kapseln mit einem Endgewicht von 463 mg/Dosis) als Standard wesentlich erhöhte Bioverfügbarkeits-Konzentrationen für die Zusammensetzung von Beispiel 1 im Vergleich mit dem Standard sowohl in bezug auf AUC-Werte (0–32 h) als auch auf C_{max}-Werte festgestellt. Ferner zeigt ein Vergleich der zeitlichen Veränderung der Cyclosporin-Konzentrationen im Vollblut (bestimmt durch spezifischen monoklonalen RIA) im Anschluß an eine einzelne Verabreichung der Testzusammensetzungen mit einer Cyclosporin-Dosis von 150 mg eine ausgeprägte Verringerung der Variabilität der Reaktion unter sämtlichen Probanden, die die Zusammensetzung von Beispiel 1 erhalten haben, im Vergleich zu sämtlichen Probanden, die die Standard-Zusammensetzung erhalten haben.

Ähnliche oder gleichwertige Ergebnisse lassen sich im Anschluß an eine orale Verabreichung von anderen Zusammensetzungen der Erfindung, wie sie z. B. im vorliegenden Beispiel 2 beschrieben sind, erzielen.

Patentansprüche

1 Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend:

- a) ein Cyclosporin als Wirkstoff in einem Trägermedium, enthaltend
 - b) ein Fettsäure-triglycerid,
 - c) einen Glycerin-fettsäure-partialester oder einen vollständigen oder partiellen Ester von Propylen-glykol oder Sorbit und
 - d) ein Tensid mit einem Hydrophil-Lipophil-Gleichgewicht (HLB-Wert) von mindestens 10;
- mit der Maßgabe, daß, wenn die Komponenten (b) und (c) ganz oder im wesentlichen aus den einzelnen Komponenten eines Umesterungsprodukts eines pflanzlichen Öls mit Glycerin besteht, die Zusammensetzung:

- i) frei oder im wesentlichen frei von Ethanol ist; oder
 - ii) Ciclosporin oder [Nva]²-Ciclosporin als Komponente (a) enthält; oder
 - iii) die Komponente (a) und (d) in einem Verhältnis von 1 : mindestens 1 Gewichtsteile enthält.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß (a) in einer Menge von etwa 2 bis etwa 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a) bis einschließlich (d) vorliegt. 5
 3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß (d) das Reaktionsprodukt eines natürlichen oder hydrierten Ricinusöls und von Ethylenoxid, einem Polyoxyethylen-sorbitan-fettsäureester, einem Polyoxyethylen-fettsäureester, eine Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymer oder -Blockcopolymer, Dioctylsuccinat, Di-(2-ethylhexyl)-succinat, einem Phospholipid, einem Propylenglykol-mono- oder -difettsäureester oder Natriumlaurylsulfat enthält. 10
 4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß (a) und (d) in einem Verhältnis von 1 : 1 bis 25 Gewichtsteile [(a) : (d)] vorliegen.
 5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Komponente (a) und eine Komponente (d) gemäß der Definition von Anspruch 1 und [(b) + (c)] ein Umesterungsprodukt von einem pflanzlichen Öl und Glycerin, Propylenglykol oder Sorbit enthält. 15
 6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß (b) und (c) aus den individuellen Komponenten (b) und (c) einer in Anspruch 5 definierten Komponente [(b) + (c)] bestehen oder im wesentlichen daraus bestehen.
 7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß (a) und [(b) + (c)] in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,75 bis 35 Gewichtsteile [(a) : [(b) + (c)]] vorliegen. 20
 8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie zumindest einen Bestandteil enthält, der aus einer oder mehrerer der Komponenten (b) gemäß der Definition von Anspruch 1 oder aus einer oder mehreren der Komponenten (c) gemäß der Definition von Anspruch 1 besteht oder im wesentlichen daraus besteht.
 9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß (c) einen Glycerin-fettsäure-partialester oder ein acetyliertes Derivat davon enthält. 25
 10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß (b) und (c) in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,02 bis 3,0 Gewichtsteile [(b) : (c)] vorliegen.

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Abstract DE-A-40 05 190

The invention relates to pharmaceutical preparations comprising a Cyclosporin as active ingredient, a fatty acid triglyceride, a fatty acid partialester of glycerin or a partial or complete ester of propylenglycol or sorbitol and a surfactant having an HLB-value of at least 10.

THIS PAGE BLANK (USPTO)